

AE

Relevant Passages of JP 8-99870

Delayed-Release Gelatin Formulation

The present invention relates to an improved gelatin formulation which is in the dosage form of a soft capsule into which a substance containing an inert gas such as air or nitrogen is filled.

The term "soft capsule" means a capsule formed from a softened gelatin which may commonly be prepared by combining a gelatin with a plasticizer such as glycerin or sorbitol. The soft capsule may be obtained, for example, by inserting a filling material between two sheets of the softened gelatin and then shaping as a capsule or

.....

The soft gelatin formulation according to the present invention comprises an additive selected from the group consisting of carboxymethyl cellulose Na, carageenan, polyvinylpyrrolidone, chitosan and polyvinyl alcohol to reduce the dissolving rate of a filled material in a body fluid. The formulation is characterized in that the filled material comprises a substance, such as sesame oil or a wax, containing an inert gas such as air or nitrogen.

.....

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-99870

(43) 公開日 平成8年(1996)4月16日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/48	S			
	E			
A 6 1 J 3/07	D			
A 6 1 K 9/00	N			
47/32	C			

審査請求 有 発明の数 1 F D (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-199304
(62) 分割の表示 特願昭61-132678の分割
(22) 出願日 昭和61年(1986)6月10日

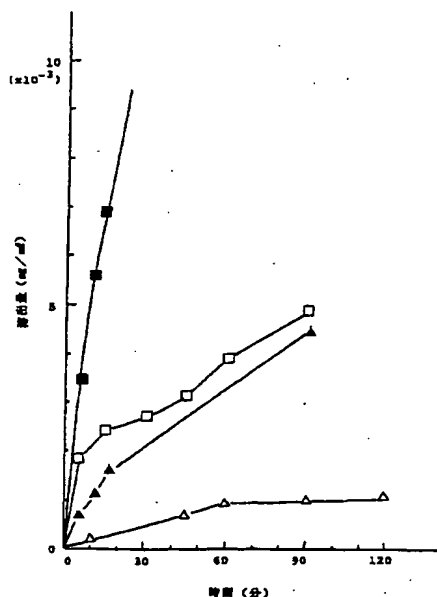
(71) 出願人 000000217
エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4丁目6番10号
(72) 発明者 大脇 孝行
愛知県犬山市大字羽黒字成海郷12-20
(72) 発明者 上杉 恵三
愛知県丹羽郡扶桑町南山名字宮西157
(72) 発明者 笠井 正義
岐阜県各務原市つつじが丘156
(72) 発明者 栢野 正則
岐阜県羽島郡川島町竹早町2-2 エーザイ
家族寮
(74) 代理人 弁理士 高木 六郎 (外1名)

(54) 【発明の名称】 溶解遅延性ゼラチン製剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 溶解遅延性ゼラチン製剤組成物を提供する。

【解決手段】 ゼラチンを主要な構成成分とし、添加剤としてカルボキシメチルセルロースNaなどを配合して成る軟カプセル剤形ゼラチン製剤組成物において、軟カプセル剤中に不活性気体などを充填させ、以て胃内溶液に浮遊させ、消化管内の滞留時間を一層長くして薬物放出を持続させる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】ゼラチンを主要な構成成分とし、添加剤としてカルボキシメチルセルロースNa、カラゲナン、ポリビニルピロリドン、キトサン又はポリビニルアルコールを配合して成る溶解遅延性の軟カプセル剤形ゼラチン製剤組成物において、該軟カプセル剤中に不活性気体、又は不活性気体の泡を包含する物質を充填したことを特徴とする前記ゼラチン製剤組成物。

【請求項2】不活性気体が空気である請求項1記載のゼラチン製剤組成物。

【請求項3】不活性気体が窒素である請求項1記載のゼラチン製剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、軟カプセル剤形の改良されたゼラチン製剤組成物において、空気や窒素等の不活性気体、又はそれら不活性気体の泡を含有する物質を充填した軟カプセル剤に関する。

【0002】ここに軟カプセル剤とは、通常ゼラチンにグリセリンやソルビトール等の可塑剤を配合して得られる軟化ゼラチンから形成されるカプセル剤であり、例えば2枚の軟化ゼラチンシートの間には充填物をはさみ込み、適当な形に成形する方法、あるいは袋状の軟化ゼラチンシート中に該充填物を流し込んで適当な形に成形する方法によって得られるものである。

【0003】

【従来の技術】ゼラチン製剤組成物の利用分野としては、硬カプセル、軟カプセル、あるいはマイクロカプセルのシェルやゼラチンビーズ等が良く知られている。

【0004】一般に軟カプセル剤は、硬カプセル剤に比べて溶解性が小さいことが知られており、例えば、薬物、特に即効性の期待される薬物を包含させて経口投与した場合には薬効発揮が遅れることが屢々ある。それ故、従来においては軟カプセルの溶解性を向上させるために、例えばアミノ酸（特開昭51-101118号公報）又はクロレラ、ゼネデスミスもしくはスピリルナ（特開昭57-48909号公報）等の添加物をシェル中に配合して溶解性を高める工夫がなされて来た。しかしながら、後述の目的のためにカプセルのゼラチン皮膜の溶解性をより一層減少させる試みについては未だ報告されていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】近年患者の薬剤服用のコンプライアンスの問題から薬物放出を遅延させ、血中の薬物の濃度を長時間持続させ、服用回数を減らし、服用のわずらわしさを減ずる工夫が数多くなされている。

【0006】しかしながら、現在市販されている経口持続性製剤の多くにおいては、その持続時間は薬剤の消化管内の移行により制限され、体内での放出の持続化には限度があった。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明の軟カプセル剤形ゼラチン製剤組成物は、特定の添加剤としてカルボキシメチルセルロースNa、カラゲナン、ポリビニルピロリドン、キトサン又はポリビニルアルコールを配合することにより溶解速度を減少させ、長時間にわたり放出を持続させることを可能としたものであって、該カプセル剤中に充填内容物として空気や窒素のような不活性気体か、又はそれら不活性気体を含有する物質、例えば、ゴマ油のような植物油又はワックスのような物質を充填して成るものである。充填内容物を介在させることによって、該組成物の比重を胃内溶液の比重よりも小さくさせて胃内溶液中に浮遊させ、消化管内の滞留時間をより長く、例えば24時間以上とし、それにより薬物放出を持続させ、服用回数を例えば1日1回に減少させることができる。

【0008】

【発明の実施の形態】以下実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0009】

【実施例】

実施例1

ゼラチン6gに蒸留水40mlを添加して膨潤させ、攪拌下、60℃に加熱してゼラチンを完全に溶解させた。

【0010】この溶液に濃グリセリン2g及びD-ソルビトール0.7gならびに薬物としてのジプロフィリン0.2gを添加し、完全に溶解させた。次いで更にポリビニルアルコール4gを40℃における加熱下に添加し、完全に均一に溶解させた。このようにして得られたゼラチン組成物をカプセル成形容器中に一定量（500mg）流し込み、該ゼラチン組成物溶液がゲル化する直前に注射器で一定量（0.5cc）の空気を注入し、空気入り軟カプセル剤を得た。

【0011】実施例2

ポリビニルアルコールの代わりにカルボキシメチルセルロースNa 4gを使用した点を除いて実施例1と同様にして空気入り軟カプセル剤を得た。

【0012】実施例3

ポリビニルアルコールの代わりにカラゲナン4gを使用し、空気の代わりに窒素ガスを注入した点を除いて実施例1の手順をくり返し、窒素入り軟カプセル剤を得た。

【0013】実施例4

実施例1の手順をくり返した。ただし一定量の空気の代わりに一定量（0.5cc）の空気の泡を分散させたゴマ油を注入し、空気泡含有ゴマ油入り軟カプセル剤を得た。

【0014】対照例1

ゼラチン10gに蒸留水40mlを添加して膨潤させ、攪拌下に60℃において加熱し、完全に溶解させた。

【0015】この溶液に濃グリセリン2g及びD-ソル

ビトール0.7 gならびに薬物としてのジプロフィリン0.2 gを添加して完全に溶解させた。このようにして得られたゼラチン組成物溶液をカプセル容器に一定量(500 mg)流し込み、該ゼラチン組成物がゲル化する直前に注射器で一定量(0.5 cc)の空気を注入し、室温で乾燥した後、空気入り軟カプセル剤を得た。

【0016】実験例1

実施例1～3及び対照例1において得られた空気入り軟カプセル剤を試験ホルダー中に埋め込んだ。この軟カプセル剤を埋め込んだ試験ホルダーを、あらかじめ37℃ ±0.5℃に保った日局I液500 mlの入っている溶出試験装置中に投入し、100 rpmでパドルを回転し、溶出試験を開始した。一定時間毎に注射筒でガラスフィルターを通して試験液試料10 mlを採取し、そのままUVセルに入れ、波長275 nmの吸光度を測定し、ジプロフィリンの溶出量を測定した。各試料は測定終了後*

*に直ちに試験装置中に戻した。ジプロフィリンの溶出量はあらかじめ作成した検量線により算出した。結果を第1図に示す。

【0017】第1図において：曲線—■—■—は対照例1；曲線—▲—▲—は実施例1；曲線—△—△—は実施例2；曲線—□—□—は実施例3；の結果をそれぞれ示す。

【0018】第1図から、実施例1～3の軟カプセル剤からのジプロフィリンの溶出速度が対照例1のそれに比べてかなり遅いこと、及び実施例2の軟カプセル剤の場合に溶出速度が最も遅いことがわかる。

【0019】また本実験においては空気入り軟カプセル剤が試験液中に沈むまでの時間、すなわち軟カプセル剤の浮遊時間をも測定した。その結果を表Iに示す。

【0020】

【表1】

表I 空気入り軟カプセル剤の浮遊時間

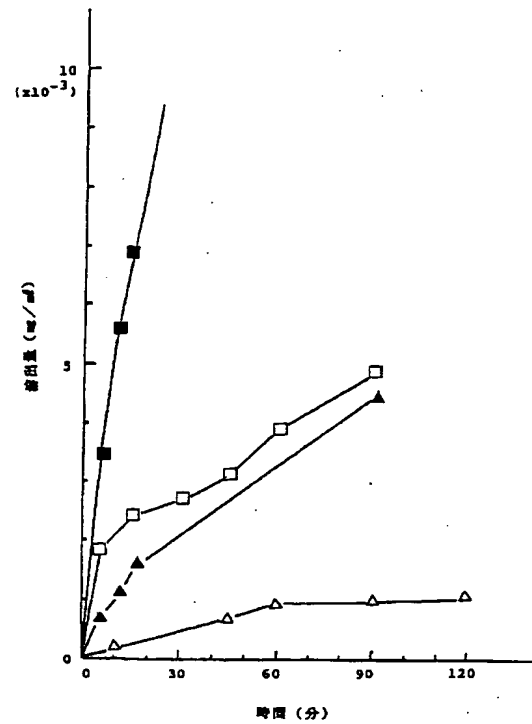
試 料	浮遊時間
対照例1	23.4分
実施例1	45.5分
実施例2	180分以上
実施例3	180分以上

【0021】上表から実施例1～3の軟カプセル剤の浮遊時間が対照例1のそれと比べて著しく長いことが明らかである。

【図面の簡単な説明】

図1は実施例1～3及び対照例1の空気入りゼラチン製剤組成物からのジプロフィリンの溶出速度を示すグラフ図である。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 47/36

47/38

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C

C